



# Wird INSEMA die Therapie- landschaft verändern? PRO

Prof. Dr. med. Toralf Reimer  
Stellv. Direktor der Universitätsfrauenklinik  
Rostock am Klinikum Südstadt



# Conflict of Interest

## ■ Funding:

- Deutsche Krebshilfe (Bonn)



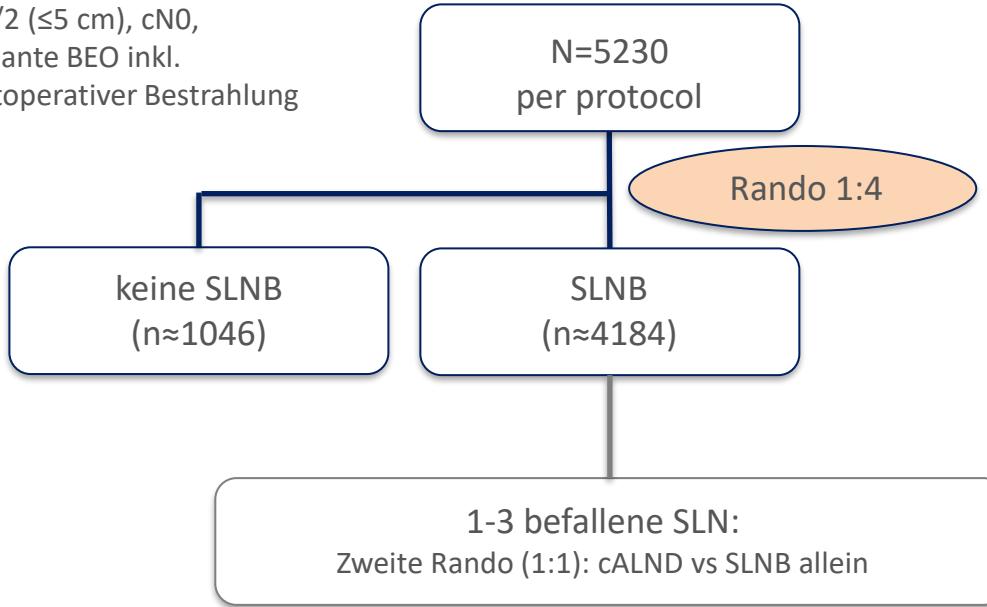
# Rationale

- INSEMA ist eine von vier laufenden Deeskalationsstudien, die den vollständigen Verzicht auf eine axilläre Operation (ALND) bei Patienten mit brusterhaltender Therapie (BCS) untersuchen
- Die Ergebnisse der SOUND-Studie zeigten, dass der Verzicht auf einen axillären Eingriff bei Patienten mit einem kleinen Mammakarzinom bis zu 2 cm nicht schlechter ist als die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)<sup>1</sup>.
- Bereits zuvor wurden sekundäre Endpunkte der INSEMA-Studie berichtet:
  - Der vordefinierte zentrale Qualitätssicherungsprozess zur Überprüfung der postoperativen Strahlentherapieplanung und axillären Konturierung (N=276)<sup>2</sup>
  - Patient reported outcomes (PROs) zur Lebensqualität zeigten Vorteile SLNB-Verzicht in Bezug auf Armsymptome und Armfunktion<sup>3</sup>.
- Ziel der INSEMA-Studie ist der Nachweis, dass der vollständige Verzicht auf eine axilläre Operation im Vergleich zur standardmäßigen SLNB bei frühem Brustkrebs mit brusterhaltender Therapie (BET) nicht zu einer Verschlechterung des invasiv krankheitsfreien Überlebens (iDFS) führt.

1 Gentilini et al. JAMA Oncol 2023; 2 Hildebrandt et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 3 Reimer et al. EClinicalMedicine 2022

# Studiendesign

cT1/2 ( $\leq 5$  cm), cN0,  
geplante BEO inkl.  
postoperativer Bestrahlung



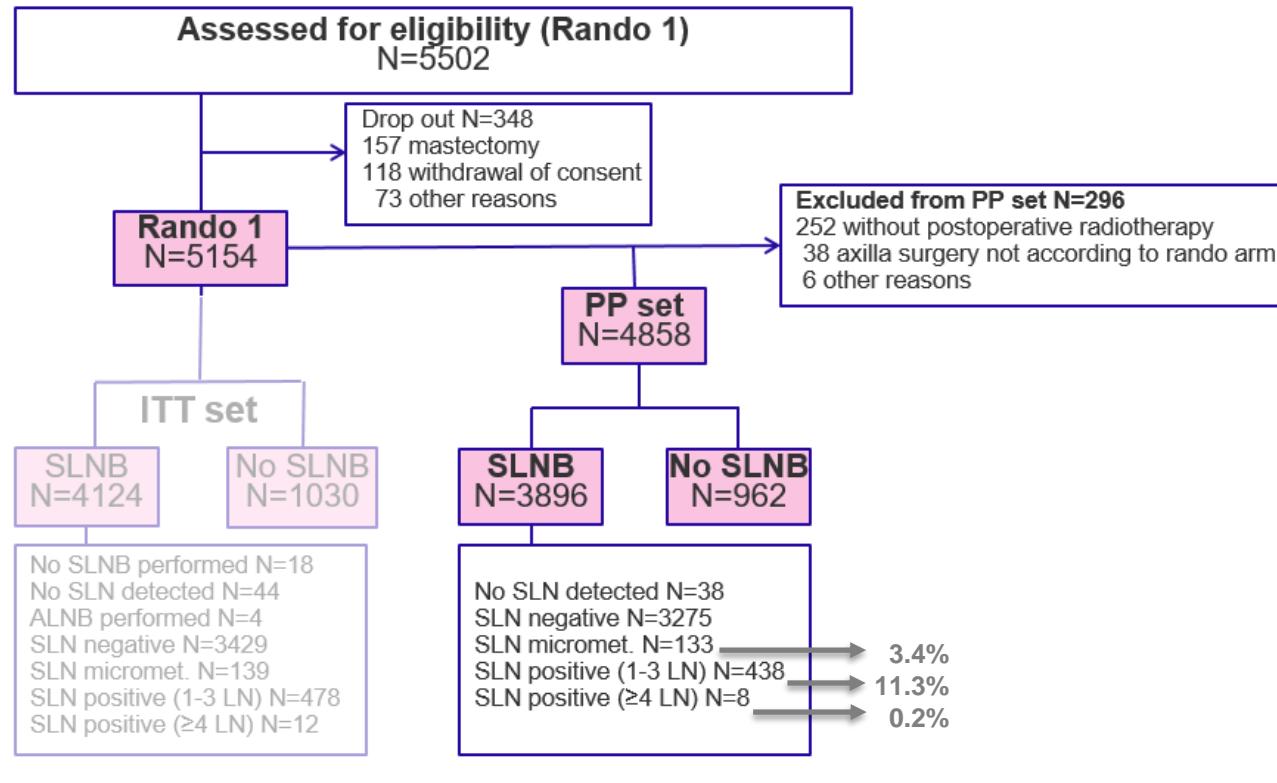
## Primäres Studienziel:

- Nicht-Unterlegenheit von iDFS nach BET bei keinem Axillaeingriff vs SLNB (erste Randomisierung)

## Sekundäres Haupt-Studienziel:

- Vergleich von iDFS nach BET bei alleiniger SLNB vs cALND (zweite Randomisierung für Patientinnen mit 1-3 befallenen SLN)

iDFS: invasive disease-free survival; BEO: Brust-erhaltende Operation; BET: Brust-erhaltende Therapie  
SLNB: sentinel lymph node biopsy; cALND: completion axillary lymph node dissection



# Baseline Characteristica: Per-Protocol Set

10.8%  
unter 50 Jahre

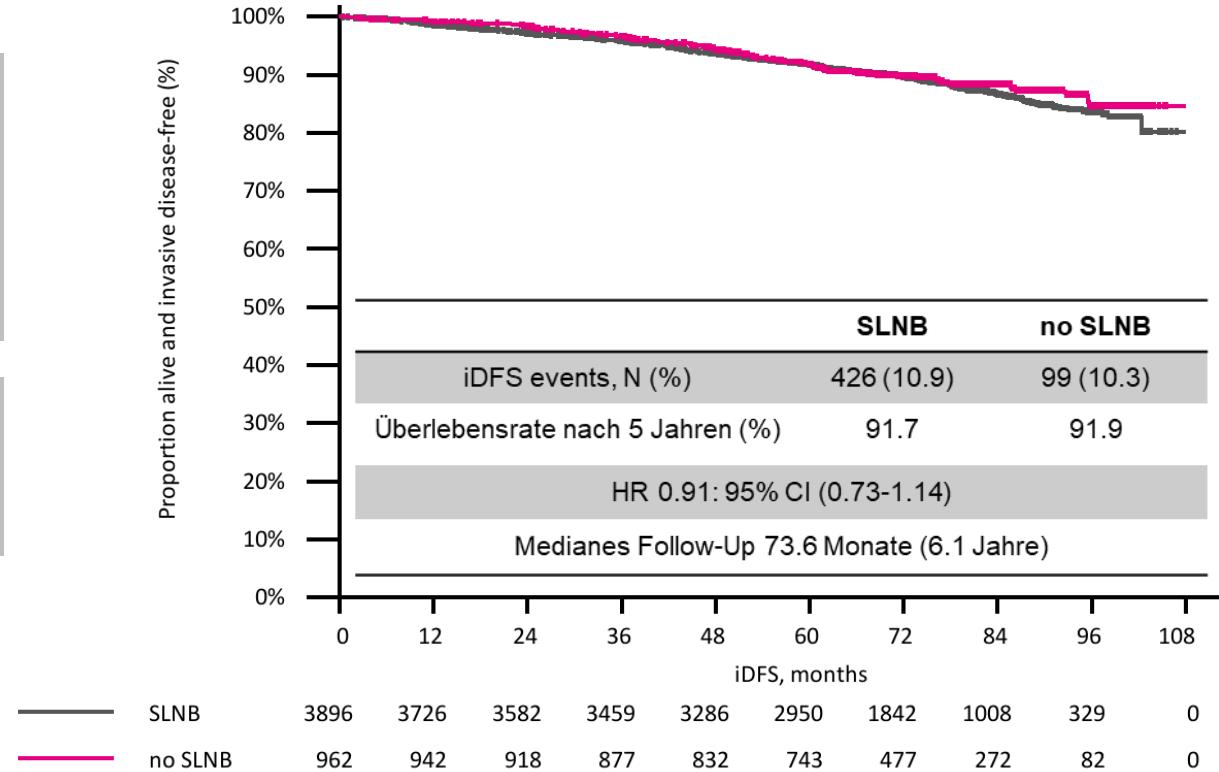
95.2%  
HR+/HER2-  
Subtyp

Parameter	Category	No SLNB N=962 N (%)	SLNB N=3896 N (%)
Age	median (IQR)	62 (53-68)	62 (53-68)
	<65 years	583 (60.6)	2387 (61.3)
	≥65 years	379 (39.4)	1509 (38.7)
Preop. tumor size	≤2 cm	871 (90.5)	3521 (90.4)
	>2 cm	91 ( 9.5)	375 ( 9.6)
Grading	G1	372 (38.7)	1463 (37.6)
	G2	552 (57.4)	2294 (58.8)
	G3	38 ( 3.9)	139 ( 3.6)
Tumor type	NST	726 (75.5)	2828 (72.6)
	Invasive/mixed lobular carcinoma	125 (13.0)	491 (12.6)
	other	111 (11.5)	576 (14.8)
ER/PgR	both negative	15 ( 1.6)	58 ( 1.5)
	ER and/or PgR positive	946 (98.4)	3835 (98.5)
HER2 status	negative	914 (95.4)	3755 (96.7)
	positive	44 ( 4.6)	130 ( 3.3)

# Primärer Endpunkt

Das Konfidenzintervall für die HR liegt vollständig unter der Nicht-Unterlegheits-Grenze von 1,271.

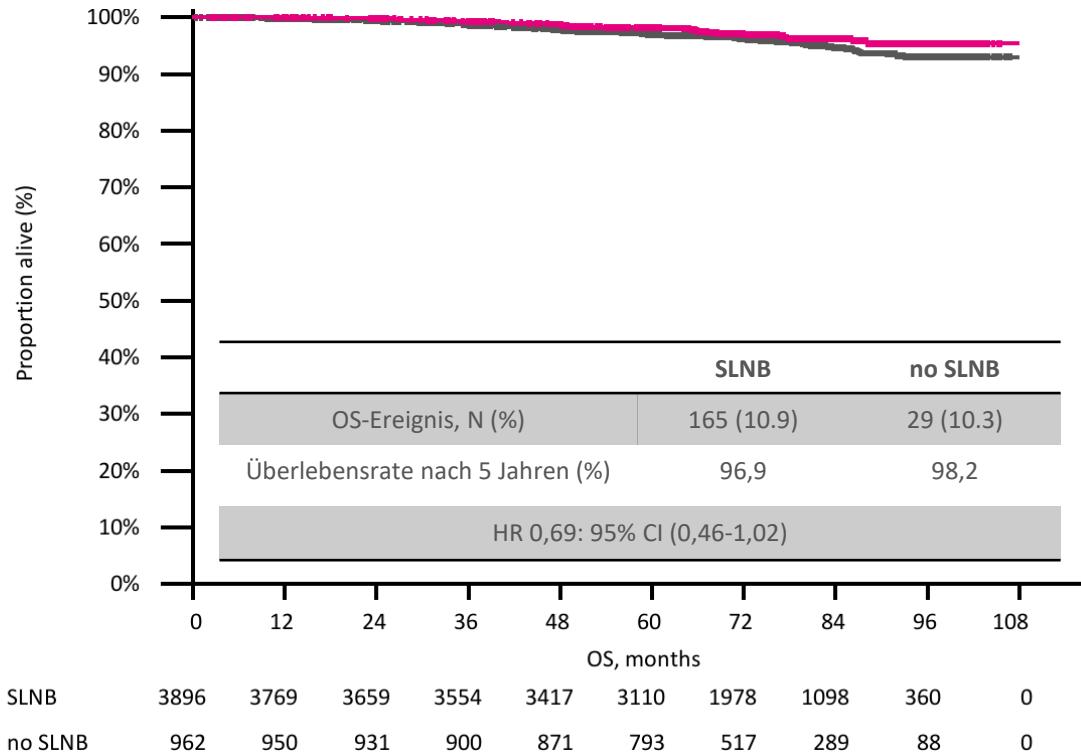
Der primäre Endpunkt wurde auch im ITT set erreicht



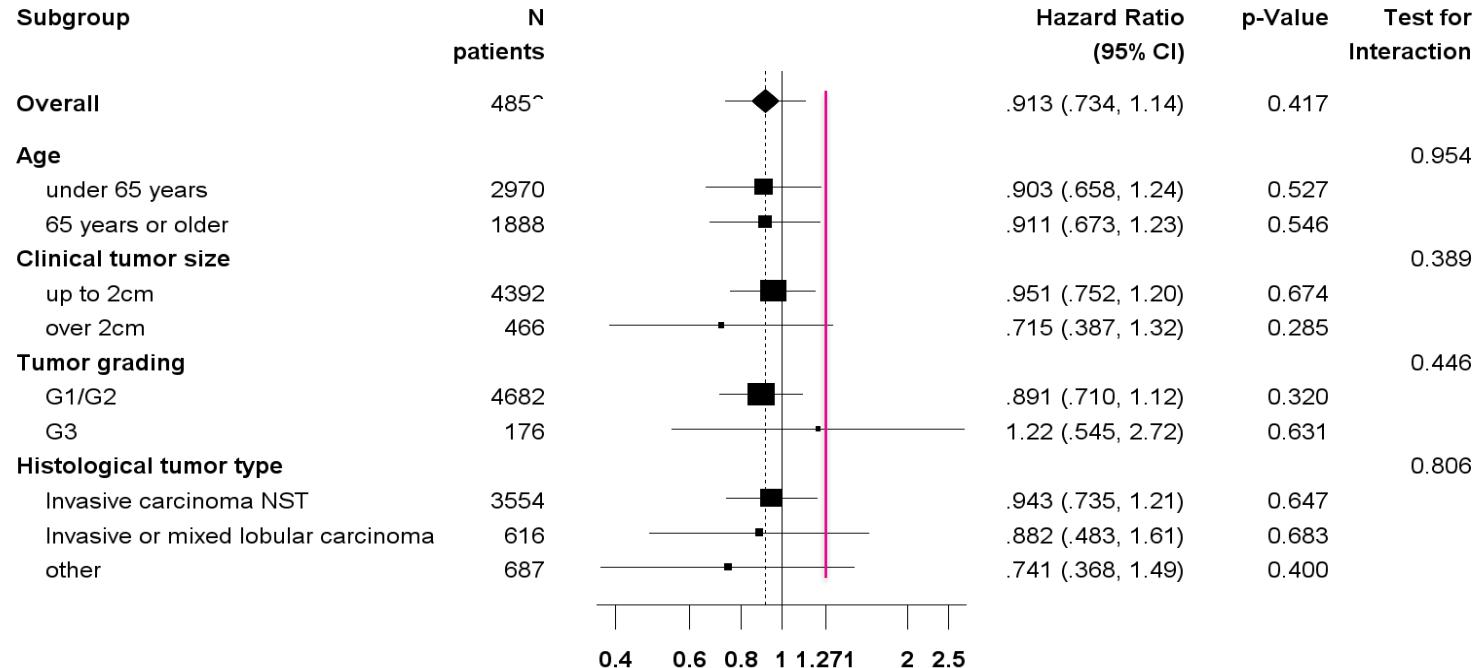
# iDFS Ereignisse (N=525)

	Kategorie	no SLNB N=962	SLNB N=3896	Gesamt N=4858
Erstes iDFS Ereignis	Invasive lokoregionäre Rezidive -Axillare Rezidive	18 (1.9%)	54 (1.4%)	72 (1.5%)
	-Invasive ipsilaterale Brustrezidive	10 (1.0%)	12 (0.3%)	22 (0.5%)
		8 (0.8%)	42 (1.1%)	50 (1.0%)
	Invasives kontralaterales Mammakarzinom	10 (1.0%)	25 (0.6%)	35 (0.7%)
	Distantes Rezidiv	26 (2.7%)	104 (2.7%)	130 (2.7%)
	Sekundär Malignom	32 (3.3%)	150 (3.9%)	182 (3.7%)
	Todesfälle	13 (1.4%)	93 (2.4%)	106 (2.2%)

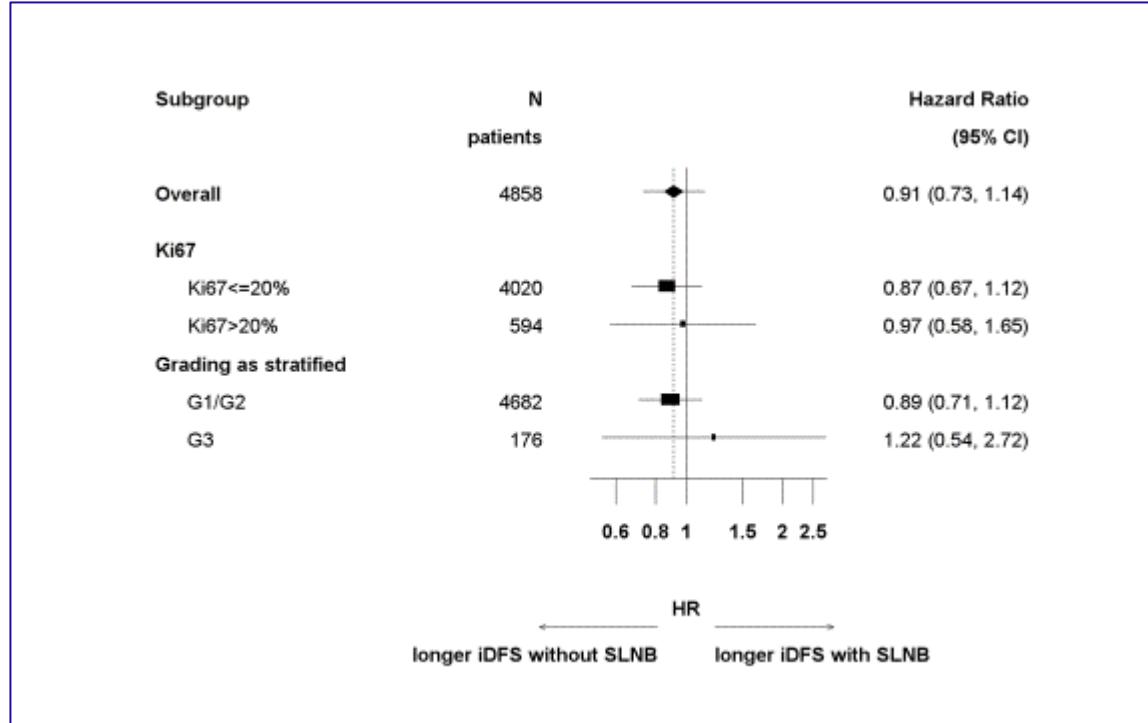
# Gesamtüberleben



# iDFS in Subgruppen



# Zusatzanalyse Ki-67 (Per-Protocol Set)



# Ergebnisse

- Die INSEMA-Studie hat mit 5.500 eingeschlossenen Patienten die Nicht-Unterlegenheit des Wegfalls der SLNB bei cN0-Patienten mit frühem Brustkrebs, die für eine BET geplant waren, bewiesen (HR 0,91 [95% CI: 0,73-1,14]; NUG 1,271).
- Die Patienten hatten ein sehr gutes Gesamtüberleben von 96,9% bzw. 98,2% nach 5 Jahren mit bzw. ohne SLNB.
  
- Dieses Deeskalationskonzept eignet sich für Patienten:
  - im Alter von  $\geq 50$  Jahren
  - mit Grading G1-G2 und
  - HR+/HER2-negativer Subtyp und
  - präoperativer Tumorgröße von bis zu 2 cm.

# Ergebnisse

- Die INSEMA-Studie hat mit 5.500 eingeschlossenen Patienten die Nicht-Unterlegenheit des Wegfalls der SLNB bei cN0-Patienten mit frühem Brustkrebs, die für eine BET geplant waren, bewiesen (HR 0,91 [95% CI: 0,73-1,14]; NUG 1,271).
- Die Patienten hatten ein sehr gutes Gesamtüberleben von 96,9% bzw. 98,2% nach 5 Jahren mit bzw. ohne SLNB.

- Dieses Deeskalationskonzept eignet sich für Patienten:
  - im Alter von  $\geq 50$  Jahren
  - mit Grading G1-G2 und
  - HR+/HER2-negativer Subtyp und
  - präoperativer Tumorgröße von bis zu 2 cm.

axill. Makromets  
10,0%

## ■ Strahlentherapie

- Problem gleichzeitige Deeskalation
- Teilbrustbestrahlung nur bei pN0(sn)
- Verzicht auf Bestrahlung bei BET nur bei pN0(sn)

## ■ Chemotherapie

- Mehr Chemotherapie im SLNB-Arm ohne Survivaleffekt
- MGS als Option möglich

## ■ Anti-HER2/ICPi

- Kleines HER2-positives MaCa mit SLNB weiterhin (APT-Studie)
- TNBC eher im neoadjuvanten Konzept

# Klinische Konsequenzen

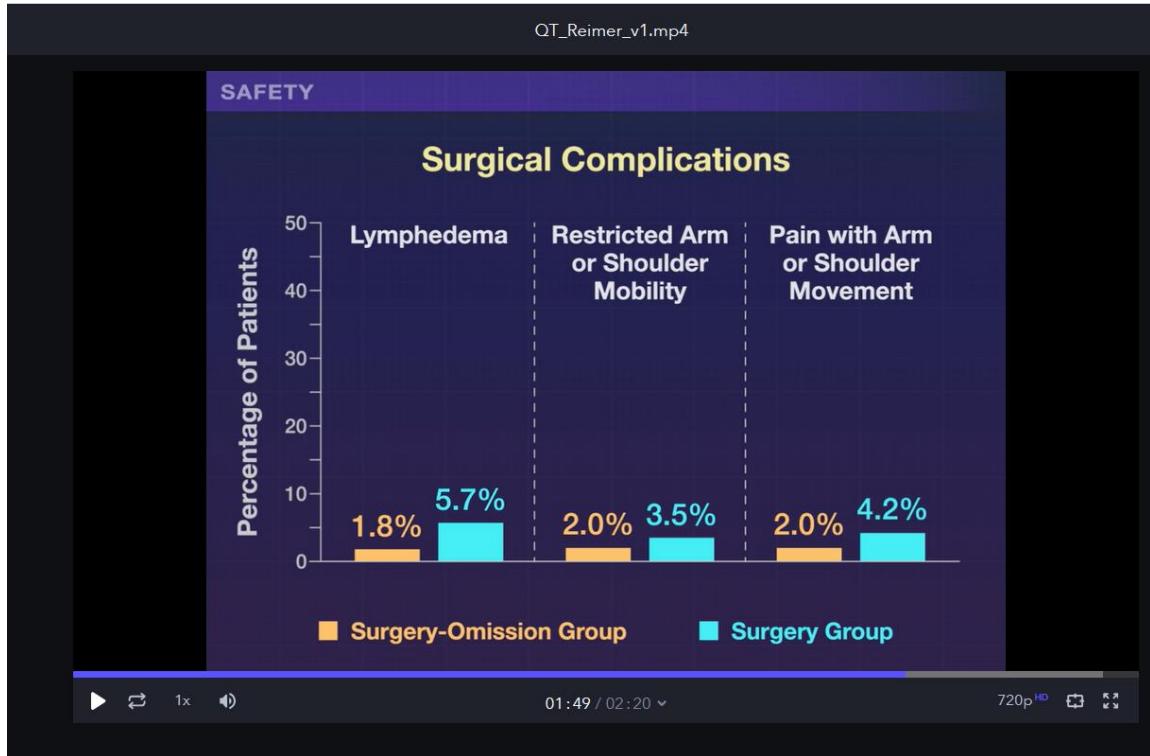
## ■ CDK4/6i

- 10% der Deeskalations-Kohorte potentiell pN+
- NATALEE (34 Monate F/u; NEJM 2024): 3,3% benefit bei 3y-iDFS-Rate
- bei 10% benefit NNT 1:100 (100 SLNBs, um ein invasives Rezidiv zu verhindern)

## ■ Lebensqualität besser und Langzeit-Komplikationen geringer im no SLNB-Arm

- Reimer et al., eClinicalMedicine 2022

# NEJM: Quick Take animation INSEMA (ab 13.03.25)



- Auswertung Rando2 (N=485)
- Auswertung der Strahlentherapie-Daten (Gesamtkohorte)
- Erweiterter Krebshilfe-Antrag eingereicht
  - Verlängertes F/u für Rando2-Fälle (Ziel medianes F/u von 10 Jahren)
  - Geplante Meta-Analyse (SOUND / INSEMA / BOOG 2013-08)

Heilung durch Innovation, Kompetenz  
und Partnerschaft – führend in der  
Brustkrebs-Forschung

